RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Durogesic 12 microgrammes/heure dispositifs transdermiques
Durogesic 25 microgrammes/heure dispositifs transdermiques
Durogesic 50 microgrammes/heure dispositifs transdermiques
Durogesic 75 microgrammes/heure dispositifs transdermiques
Durogesic 100 microgrammes/heure dispositifs transdermiques

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

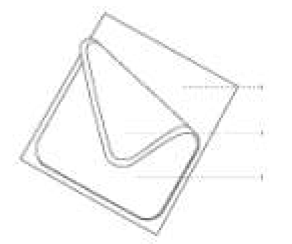
	dose (µg/h)	surface (cm^2)	contenu en fentanyl du dispositif (mg)
Durogesic 12 microgrammes/heure (µg/h) dispositifs transdermiques	12,5	5,25	2,1
Durogesic 25 microgrammes/heure (µg/h) dispositifs transdermiques	25	10,5	4,2
Durogesic 50 microgrammes/heure (µg/h) dispositifs transdermiques	50	21,0	8,4
Durogesic 75 microgrammes/heure (µg/h) dispositifs transdermiques	75	31,5	12,6
Durogesic 100 microgrammes/heure (µg/h) dispositifs transdermiques	100	42,0	16,8

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Durogesic consiste en un dispositif transdermique qui libère un analgésique opioïde puissant, le fentanyl, de manière continue durant 72 heures dans la circulation systémique.

Les dispositifs sont rectangulaires et transparents et comportent une couche de protection et 2 couches fonctionnelles.



4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Adultes et adolescents à partir de 16 ans :
Durogesic est indiqué dans le traitement de la douleur chronique due à un cancer et de la douleur persistante qui requiert un traitement par des analgésiques opioïdes.

Enfants et adolescents de 2 à 16 ans :
Durogesic est indiqué dans le traitement prolongé de la douleur chronique intense chez les enfants et les adolescents qui sont déjà traités par des analgésiques opioïdes.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie
Durogesic est dosé individuellement, en fonction de l'état du patient. Le traitement doit être réévalué à des intervalles réguliers après administration.
Les dispositifs transdermiques sont conçus de telle façon qu'ils libèrent des doses d'approximativement 12,5 µg/h; 25 µg/h; 50 µg/h; 75 µg/h et 100 µg/h de fentanyl dans la circulation systémique, ce qui correspond à environ 0,3 mg; 0,6 mg; 1,2 mg; 1,8 mg et 2,4 mg par jour (voir rubrique 2).

Posologie - ADULTES

1) Sélection de la dose initiale
La dose initiale transdermique (TD) de fentanyl doit être déterminée à partir de l'utilisation en cours d'opioïdes par le patient. A cet égard, il est conseillé d'utiliser Durogesic de préférence chez des patients qui utilisent déjà des opioïdes. En outre, il convient également de tenir compte de la condition générale et de l'état médical du patient.

Patients qui utilisent déjà des opioïdes
Chez **les patients utilisant déjà des opioïdes**: pour la substitution d'un opioïde analgésique oral ou parentéral vers Durogesic : voir tableau 1 : *Conversion en puissance équi-analgésique* et tableau 2 : *dose de départ de fentanyl TD (Durogesic) recommandée pour les adultes, basée sur la dose orale journalière de morphine.*
La dose peut être ajustée graduellement vers le haut ou le bas par paliers de 12,5 ou 25 µg/h afin d'obtenir la dose optimale la plus faible possible de Durogesic, en fonction de la réponse clinique et du besoin supplémentaire en analgésiques.

Patients exposés pour la première fois aux opioïdes
Chez **les patients exposés pour la première fois aux opioïdes** souffrant de douleur chronique, la dose de départ de fentanyl transdermique est normalement de moins de 25 microgrammes/heure.
La dose peut être ensuite ajustée graduellement vers le haut ou le bas par paliers de 12,5 ou 25 µg/h afin d'obtenir la dose optimale la plus faible possible de Durogesic, en fonction de la réponse clinique et du besoin supplémentaire en analgésiques (voir *tableaux 1 et 2* ci-dessous).

Conversion du potentiel équi-analgésique
1. Calculez les besoins en analgésiques des 24 heures précédentes.
2. Convertissez cette quantité en dose équi-analgésique de morphine orale à l'aide du *tableau 1*. Toutes les doses I.M. et orales dans ce tableau sont considérées comme équivalentes à l'effet analgésique de 10 mg de morphine I.M.
3. Le *tableau 2* mentionne les doses orales de morphine par 24 heures recommandées pour la conversion des patients adultes vers chaque dose de fentanyl TD (Durogesic). Utilisez ce tableau pour déduire la dose de fentanyl TD de la dose de morphine calculée par 24 heures.

Tableau 1: Conversion en puissance équi-analgésique

Médicament	**Dose équi-analgésique (mg)**	
	I.M.*	**orale**
morphine	10	30 (en cas d'administration répétée)**
hydromorphone	1,5	7,5
méthadone	10	20
oxycodone	15	30
oxymorphone	1	10 (voie rectale)
diamorphine	5	60
péthidine	75	–
codéine	130	200
buprénorphine	0,4	0,8 (voie sublinguale)

* Basée sur des études à dose unique dans lesquelles une dose I.M. de chaque médicament cité ci-dessus a été comparée à la morphine pour établir la puissance relative. Les doses orales sont celles qui sont recommandées lors du passage d'une administration parentérale à une administration orale.
** Le rapport de puissance oral/I.M. pour la morphine est basé sur l'expérience clinique chez des patients atteints de douleurs chroniques.
Référence: Adapté d'après Foley, KM: The treatment of cancer pain. NEJM 1985 ; 313 (2), 84-95

Tableau 2: Dose de départ de fentanyl transdermique (Durogesic) recommandée pour les adultes, basée sur la dose orale journalière de morphine[1]

Morphine orale (mg/24h)	**dose de fentanyl TD (µg/h)**
<135 (adulte)	12,5 ou 25
135-224	50
225-314	75
315-404	100
405-494	125
495-584	150
585-674	175
675-764	200
765-854	225
855-944	250
945-1034	275
1035-1124	300

[1] Dans les études cliniques cette fenêtre posologique de la morphine orale journalière a été utilisée comme base pour le passage à Durogesic

Il faut tenir compte ici du fait que cette recommandation ne vaut que pour le passage des analgésiques opioïdes administrés par voie orale (dose calculée en équivalents de morphine) aux dispositifs transdermiques Durogesic. Lors du passage des dispositifs transdermiques Durogesic à d'autres analgésiques, ce calcul peut donner lieu à un surdosage. La recommandation ne peut donc pas être utilisée dans un tel cas.

L'effet analgésique maximal de Durogesic ne peut pas être évalué initialement, avant que le système ait été porté pendant 24 heures. Ce délai est dû à l'augmentation progressive de la concentration sérique du fentanyl au cours des premières 24 heures après l'application du dispositif.
Le traitement préalable par des analgésiques doit par conséquent être arrêté progressivement au cours de l'intervalle entre le moment où le premier dispositif est appliqué et le moment où l'effet analgésique de Durogesic est atteint. (Par exemple: au cours des 12 premières heures suivant le passage à Durogesic, le patient reçoit encore sa dose habituelle d'analgésique et au cours des 12 heures qui suivent, il en reçoit en fonction de ses besoins).

2) Ajustement graduel de la dose et traitement d'entretien
Une dose de 12,5 microgrammes/heure de fentanyl transdermique est disponible pour l'ajustement graduel de la dose.
Le dispositif transdermique Durogesic doit être remplacé toutes les 72 heures. La posologie doit être ajustée individuellement jusqu'à ce qu'un équilibre entre un effet analgésique suffisant et une bonne tolérance soit atteint. Si l'analgésie est insuffisante après l'administration initiale, la dose peut être augmentée au bout de 3 jours. Des ajustements ultérieurs de la dose peuvent ensuite être effectués tous les 3 jours. Au début du traitement, il se peut que certains patients n'atteignent pas une analgésie appropriée avec cet intervalle posologique au troisième jour. C'est pourquoi il pourra s'avérer nécessaire d'appliquer un dispositif Durogesic déjà au bout de 48 heures plutôt qu'au bout de 72 heures. Le raccourcissement de la durée d'utilisation du dispositif du fait de son changement avant la période de 72 heures peut entraîner une élévation des concentrations sériques du fentanyl (voir rubrique 5.2).
L'ajustement graduel de la dose est normalement effectué par paliers de 12,5 microgrammes/heure ou de 25 microgrammes/heure de fentanyl transdermique, mais il faut tenir compte des besoins analgésiques supplémentaires (morphine orale 45-90 mg/jour ≈ Durogesic 12-25 microgrammes/heure) et de l'état douloureux du patient. Plusieurs dispositifs Durogesic peuvent être utilisés en même temps pour atteindre une dose de fentanyl TD supérieure à 100 microgrammes/heure. Pour des motifs cliniques, des patients peuvent parfois avoir besoin de doses supplémentaires périodiques d'un analgésique à courte durée d'action pour lutter contre des poussées de douleur. Certains patients peuvent avoir besoin de méthodes additionnelles ou alternatives d'administration d'opioïde lorsque la dose TD de fentanyl dépasse 300 microgrammes/heure.

Populations particulières

Personnes âgées
Les données des études menées avec le fentanyl intraveineux suggèrent que les patients âgés peuvent montrer une réduction de la clairance et un allongement de la demi-vie. Par conséquent ils peuvent être plus sensibles au médicament que les patients plus jeunes. Les patients âgés doivent être étroitement surveillés afin de pouvoir détecter tout signe éventuel de toxicité du fentanyl et la dose de Durogesic doit être diminuée si nécessaire (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Insuffisance hépatique
Etant donné que le fentanyl est transformé en métabolites inactifs dans le foie, l'insuffisance hépatique peut ralentir l'élimination du fentanyl. Les patients présentant une fonction hépatique réduite doivent être étroitement suivis afin de pouvoir détecter tout signe éventuel de toxicité du fentanyl et la dose de Durogesic doit être diminuée si nécessaire (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Insuffisance rénale
Moins de 10% du fentanyl est excrété sous forme inchangée par les reins et contrairement à la morphine, aucun métabolite actif connu n'est éliminé par les reins. Les patients présentant une fonction rénale réduite doivent être étroitement suivis afin de pouvoir détecter tout signe éventuel de toxicité du fentanyl et la dose de Durogesic doit être diminuée si nécessaire (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Patients qui utilisent en même temps Durogesic et des inhibiteurs ou inducteurs du CYP3A4
Chez les patients qui utilisent en même temps Durogesic et des inhibiteurs ou inducteurs du CYP3A4, une adaptation de la dose de Durogesic peut s'avérer nécessaire. Ce sont surtout les patients qui utilisent des inhibiteurs du CYP3A4 ou qui arrêtent un traitement concomitant par un inducteur du CYP3A4 qui doivent être étroitement suivis afin de pouvoir détecter tout signe éventuel de dépression respiratoire et la dose doit être adaptée si nécessaire (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Posologie - POPULATION PÉDIATRIQUE

1) Sélection de la dose initiale

La dose initiale transdermique (TD) de fentanyl doit être déterminée à partir de l'utilisation en cours d'opioïdes par le patient.

A cet égard, il est conseillé d'utiliser Durogesic de préférence chez des patients qui utilisent déjà des opioïdes. Durogesic est contre-indiqué chez des enfants de moins de 16 ans qui n'ont pas encore été exposés aux opioïdes. En outre, il convient également de tenir compte de la condition générale et de l'état médical du patient.

Enfants de 16 ans et plus : observez la même posologie que pour les adultes
Enfants de 2 à 16 ans : Durogesic doit être administré uniquement aux patients pédiatriques qui utilisent déjà des opioïdes (âge de 2 à 16 ans) s'ils ont déjà reçu l'équivalent d'au moins 30 mg de morphine orale par jour.

Pour le passage d'analgésiques opioïdes oraux ou parentéraux à Durogesic chez les patients pédiatriques qui utilisent déjà des opioïdes, voir *tableau 1 Conversion en puissance équi-analgésique* et *tableau 3 Dose de fentanyl TD (Durogesic) recommandée pour les enfants, sur la base de la dose orale journalière de morphine.*

Tableau 3: Dose de fentanyl TD (Durogesic) recommandée pour les enfants, sur la base de la dose orale journalière de morphine [1]

Morphine orale (mg/24 heures)	Dose de fentanyl TD (µg/h)[2]
30-44 (enfant)	12,5
45-134 (enfant)	25

[1] Dans les études cliniques, cette fenêtre posologique de la morphine orale journalière a été utilisée comme base pour le passage à Durogesic
[2] Le passage à Durogesic à une posologie supérieure à 25 µg/h est le même pour les patients pédiatriques que pour les patients adultes (voir *tableau 2*)

Lorsqu'on fait passer un enfant d'un analgésique opioïde administré par voie orale ou parentérale à Durogesic, la dose initiale doit être déterminée en fonction des besoins actuels en opioïde et de la douleur :

- Chez les enfants qui recevaient auparavant une dose allant jusqu'à l'équivalent de 44 mg de morphine orale par jour, on devra instaurer le traitement avec une dose de Durogesic de 12,5 µg/h.

- Chez les enfants qui recevaient auparavant une dose équivalente à 45 – 90 mg de morphine orale par jour, on devra instaurer le traitement avec une dose de Durogesic de 25 µg/h.

- Chez les enfants recevant une dose supérieure à l'équivalent de 90 mg de morphine orale par jour, les données provenant des études cliniques avec Durogesic sont provisoirement limitées. Chez les enfants nécessitant des posologies d'opioïde plus élevées, la dose de Durogesic a été augmentée de 12,5 µg/h pour chaque équivalent de 45 mg de morphine orale par jour.

Il faut tenir compte ici du fait que cette recommandation ne vaut que pour le passage des analgésiques opioïdes administrés par voie orale (dose calculée en équivalents de morphine) aux dispositifs transdermiques Durogesic. Lors du passage des dispositifs transdermiques Durogesic à d'autres analgésiques, ce calcul peut donner lieu à un surdosage. La recommandation ne peut donc pas être utilisée dans un tel cas.

Au cours des 12 premières heures après le passage à Durogesic, le patient reçoit encore sa dose habituelle d'analgésique, et au cours des 12 heures qui suivent, il en reçoit en fonction des besoins. Lors du passage d'autres analgésiques à Durogesic, l'effet analgésique maximal ne peut être évalué qu'après environ 24 heures car les taux plasmatiques du fentanyl n'augmentent que progressivement.

2) Ajustement graduel de la dose et traitement d'entretien
Enfants de 16 ans et plus : observez la même posologie pour les adultes
Enfants de 2 à 16 ans :

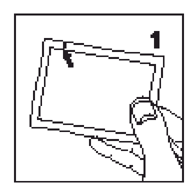
Une solution à base de morphine ou une autre médication analgésique opioïde à courte durée d'action doit être ajoutée en cas d'analgésie insuffisante chez des enfants traités par des dispositifs transdermiques Durogesic. En tenant compte de l'analgésique opioïde administré en supplément et de la douleur de l'enfant, on peut envisager d'augmenter la dose. Cette adaptation de la dose doit s'effectuer par paliers de 12,5 µg de fentanyl par heure, ce qui correspond à 1 dispositif transdermique Durogesic de 12 µg/h. Une adaptation de la dose ne peut se faire que toutes les 72 heures pour éviter une accumulation de fentanyl.

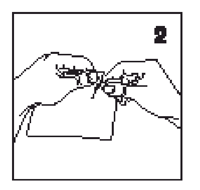
La dose exigée doit être déterminée individuellement pour l'enfant et doit faire l'objet d'un suivi à intervalles réguliers.

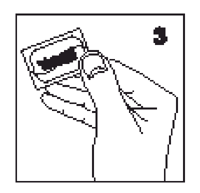
Arrêt de Durogesic
Si l'arrêt de Durogesic s'avère nécessaire, le remplacement par d'autres opioïdes doit se faire progressivement, en commençant par une faible dose qui est lentement augmentée. Les taux de fentanyl diminuent en effet progressivement après le retrait de Durogesic. Après le retrait du dispositif, il s'écoule au moins 17 heures avant que les concentrations sériques du fentanyl ne diminuent de 50%. D'une manière générale, un traitement par un analgésique opioïde doit être arrêté par étapes pour éviter l'apparition de symptômes de sevrage.
Des symptômes de sevrage après l'utilisation d'analgésiques opioïdes (voir rubrique 4.8) peuvent se manifester chez certains patients après un changement de médicament ou une adaptation de la dose. Le *Tableau 2* et le *Tableau 3* ne doivent pas être utilisés pour passer de Durogesic à un autre traitement afin d'éviter que la dose du nouvel analgésique ne soit surestimée et ne risque de provoquer un surdosage.

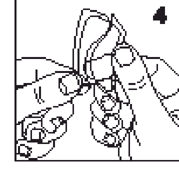
<u>Mode d'emploi</u>
Durogesic doit être appliqué sur une peau non irritée et non irradiée sur une surface plane au niveau du thorax ou de la partie supérieure du bras.

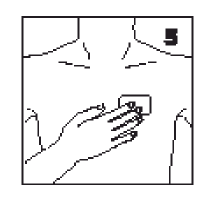
Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament
A l'endroit de l'application, les poils (si aucune surface glabre ne peut être trouvée) doivent être coupés (pas rasés) avant d'appliquer le dispositif. Si l'endroit de l'application doit être nettoyé avant d'appliquer Durogesic, il est préférable de le faire à l'eau claire. Le savon, l'huile, les lotions ou tout autre produit qui peut irriter ou modifier les propriétés de la peau doivent être évités. La peau doit être complètement sèche avant que le dispositif soit appliqué.
Les dispositifs doivent être contrôlés avant leur utilisation. Les dispositifs qui sont coupés, divisés ou endommagés de l'une ou l'autre manière ne doivent pas être utilisés.
Durogesic doit être appliqué immédiatement après son retrait du sachet. Le dispositif transdermique doit être maintenu fermement avec la paume de la main contre la peau pendant environ 30 secondes pour assurer un contact total, particulièrement sur les bords.
Durogesic peut être porté pendant 72 heures. Un nouveau dispositif ne peut être appliqué qu'après le retrait du dispositif précédent et <u>toujours à un autre endroit sur la peau</u>. Un nouveau dispositif transdermique ne peut être appliqué sur la même surface cutanée qu'au bout de quelques jours.

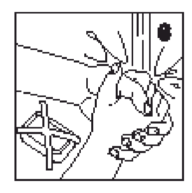












Ouverture du sachet
1. Pliez, juste avant l'emploi, le sachet au niveau de l'entaille (indiquée par une flèche).
2. Déchirez ensuite le sachet pour l'ouvrir.
Si vous ouvrez le sachet en le découpant avec des ciseaux, il est conseillé de le découper le plus près possible du bord pour éviter d'endommager le dispositif qui se trouve à l'intérieur. Enlevez le dispositif du sachet.

Application du dispositif

3. Le dispositif adhère à une feuille de protection plus grande constituée de deux parties en forme de S.
4. Tenez le dispositif entre le pouce et l'index avec la feuille de protection en forme de S face à vous. Pliez légèrement le dispositif pour pouvoir enlever une moitié de la feuille de protection.
5. Tenez le dispositif par la moitié de la feuille de protection qui adhère encore au dispositif et appliquez la première moitié du dispositif sur la zone de peau choisie. Enlevez ensuite la deuxième moitié de la feuille de protection puis collez la totalité du dispositif sur la peau. Appuyez sur le dispositif avec la paume de la main contre la peau pendant 30 secondes pour assurer une bonne adhésion du dispositif.
6. Lavez ensuite vos mains soigneusement.

A partir de ce moment, vous pouvez laisser le dispositif en place de manière ininterrompue pendant 3 jours (72 heures). Vous pouvez, pendant une courte durée, prendre un bain, une douche ou nager avec un dispositif collé. Notez sur la boîte la date à laquelle vous avez appliqué le(les) dispositif (s). Cette indication vous aidera à vous rappeler à quel moment le dispositif devra être remplacé.

Retrait du dispositif
Après 3 jours, enlevez le dispositif en le décollant précautionneusement de la peau.
Pliez le dispositif usagé en deux avec la face adhésive à l'intérieur.
Jetez ensuite le dispositif de façon sécurisée.
Garder les dispositifs hors de la vue et de la portée des enfants.

Application d'un nouveau dispositif
Après le retrait du dispositif usagé, appliquez immédiatement un nouveau dispositif. Les dispositifs ne doivent jamais être appliqués deux fois de suite au même endroit. Le nouveau dispositif doit être appliqué à un autre endroit sur la peau. Un nouveau dispositif ne peut être placé à la même place qu'au bout de quelques jours.
Suivez à nouveau les instructions d'emploi ci-dessus.

Patients pédiatriques
Chez les enfants, le dispositif transdermique ne peut être appliqué et retiré que par un médecin, un/e infirmier/-ère ou un accompagnateur adulte et non par l'enfant lui-même.
Pour éviter que les enfants n'avalent accidentellement le dispositif, il convient d'attacher une attention particulière au site d'application de Durogesic et la bonne adhesion du dispositif doit être vérifiée régulièrement (voir rubriques 4.4 et 6.6).
Chez les jeunes enfants, il est préférable d'appliquer le dispositif sur le dos pour limiter à un minimum le risque qu'ils n'ôtent eux-mêmes ou n'ingèrent le dispositif. La bonne adhesion du dispositif doit être vérifiée régulièrement.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Enfants de moins de 16 ans qui n'ont pas encore été exposés aux opioïdes (voir rubrique 4.4)
- La douleur aiguë ou postopératoire étant donné qu'un ajustement graduel de la dose n'est pas possible pour une utilisation de courte durée et qu'une hypoventilation grave ou potentiellement mortelle peut en résulter.
- Grave dépression respiratoire

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Durogesic est soumis aux dispositions légales en matière de stupéfiants.

LES PATIENTS QUI PRESENTENT DES EVENEMENTS INDESIRABLES GRAVES DOIVENT ETRE SURVEILLES PENDANT AU MOINS 24 HEURES APRES LE RETRAIT DE DUROGESIC OU PLUS LONGTEMPS SI LES SYMPTOMES CLINIQUES LE REQUIERENT. LES CONCENTRATIONS SERIQUES DU FENTANYL DIMINUENT EN EFFET GRADUELLEMENT ET SONT REDUITES DE 50% ENVIRON 17 HEURES PLUS TARD (INTERVALLE DE 13-22 HEURES).

Durogesic doit être conservé hors de portée des enfants, avant et après son emploi.

Les dispositifs Durogesic ne peuvent jamais être coupés car on ne dispose d'aucune donnée à ce sujet. Un dispositif qui est divisé, coupé ou endommagé de l'une ou l'autre manière ne doit pas être utilisé.

Statut de patient qui n'a pas encore été exposé aux opioïdes et de non-utilisateur d'opioïde
Comme avec tous les analgésiques opioïdes puissants, les dispositifs transdermiques Durogesic doivent être utilisés avec la prudence nécessaire chez les patients qui n'ont pas encore été exposés aux opioïdes.

Dépression respiratoire
Comme avec tous les analgésiques opioïdes puissants, certains patients peuvent développer une dépression respiratoire significative susceptible d'avoir une issue fatale lors de l'utilisation de Durogesic; ces effets doivent faire l'objet d'un suivi chez le patient. C'est pourquoi il est recommandé d'utiliser Durogesic de préférence chez des patients pour lesquels on a la preuve qu'ils utilisent déjà des opioïdes (voir rubrique 4.2). La dépression de la respiration peut persister après le retrait du dispositif Durogesic. L'incidence et la gravité de la dépression respiratoire augmentent avec la dose de Durogesic (voir rubrique 4.9 concernant la dépression respiratoire). Les médicaments agissant au niveau du système nerveux central peuvent renforcer la dépression respiratoire (voir rubrique 4.5).

Maladies pulmonaires chroniques
L'utilisation de Durogesic chez des patients souffrant d'une maladie pulmonaire obstructive chronique ou autre peut s'accompagner d'une augmentation des événements indésirables graves. Chez ces patients, les analgésiques opioïdes peuvent diminuer le réflexe respiratoire et augmenter la résistance des voies respiratoires.

Dépendance aux médicaments et risque d'abus
Une accoutumance, une dépendance physique et une dépendance psychologique peuvent apparaître après l'administration répétée d'analgésiques opioïdes. La dépendance iatrogène après l'administration des analgésiques opioïdes apparaît rarement. Les patients présentant des antécédents d'abus et/ou de dépendance à des drogues et l'alcool courent, lors d'un traitement par des opioïdes, un risque plus élevé de dépendance et d'abus.

Les patients présentant un risque accru d'abus d'opioïdes peuvent tout de même encore être traités adéquatement par des opioïdes à libération régulée. Ces patients doivent cependant être contrôlés afin de détecter tout signe éventuel de mauvaise utilisation, d'abus ou de toxicomanie. En analogie avec les autres analgésiques opioïdes, le fentanyl peut donner lieu à un abus. L'abus ou la mauvaise utilisation délibérée de Durogesic peut résulter en une overdose avec/sans issue fatale.

Symptômes de sevrage
Des symptômes de sevrage (comme maux de tête, sueurs, nausées, vomissements, diarrhée, anxiété et frissons) peuvent apparaître chez certains patients après le passage de leur ancien analgésique opioïde à Durogesic ou après une adaptation de la dose.

Pression intracrânienne accrue
Durogesic doit être utilisé avec la prudence nécessaire chez les patients qui sont particulièrement sensibles aux effets intracrâniens de la rétention de CO_2 comme dans le cas d'un état où une augmentation de la pression intracrânienne a été démontrée, d'une perturbation du niveau de conscience ou d'un coma. Durogesic doit être utilisé avec la prudence nécessaire chez les patients souffrant d'une tumeur cérébrale.

Autres affections
La prudence s'impose également en cas d'hypothyroïdie, d'insuffisance surrénalienne, d'hypertrophie de la prostate, de dépression respiratoire existante, d'alcoolisme aigu, de traumatismes crâniens et cérébraux, de même qu'en cas de douleurs abdominales d'étiologie inconnue.

Affections cardiaques
Le fentanyl peut entraîner une bradycardie et une asystolie et doit donc être administré avec la prudence nécessaire chez les patients qui souffrent de bradyarythmies.

Les opioïdes peuvent provoquer une hypotension, en particulier chez les patients souffrant d'une hypovolémie aiguë. Une hypotension symptomatique sous-jacente et/ou une hypovolémie doivent être corrigées avant d'instaurer un traitement par des dispositifs transdermiques de fentanyl.

Insuffisance hépatique
Si Durogesic est utilisé chez des patients présentant une fonction hépatique réduite, ces patients doivent être étroitement suivis afin de pouvoir détecter tout signe éventuel de toxicité du fentanyl. La dose de Durogesic doit, si nécessaire, être diminuée (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Insuffisance rénale
Si Durogesic est utilisé chez des patients présentant une fonction rénale réduite, ces patients doivent être étroitement suivis afin de pouvoir détecter tout symptôme éventuel de toxicité du fentanyl et la dose de Durogesic doit être diminuée si nécessaire (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Fièvre et sources externes de chaleur
Un modèle pharmacocinétique suggère que les concentrations sériques du fentanyl peuvent augmenter d'un tiers environ lorsque la température de la peau s'élève jusqu'à 40°C. Par conséquent, les patients présentant de la fièvre doivent être surveillés en vue de la détection d'effets indésirables des opioïdes, et la dose de Durogesic doit être ajustée si nécessaire. Une augmentation liée à la température de la libération du fentanyl par le dispositif peut se produire et peut provoquer un surdosage et le décès. Une étude de pharmacologie clinique chez des patients adultes sains a démontré que lors du chauffage du dispositif Durogesic, l'aire sous la courbe (ASC) moyenne pour le fentanyl a augmenté de 120% et la concentration maximale (C_{max}) moyenne de 61%.
Il doit être conseillé à tous les patients de ne pas exposer l'endroit où est appliqué Durogesic à des sources externes de chaleur comme des coussins chauffants, des couvertures électriques, des lits à eau chaude, des lampes chauffantes ou des lampes de bronzage, des expositions intensives au soleil, des bouillottes, des bains prolongés d'eau très chaude, des saunas et des bains bouillonnants d'eau très chaude.

Réactions allergiques
Lors de l'utilisation du fentanyl, il convient de tenir compte du risque de réactions anaphylactiques.

Syndrome sérotoninergique
La prudence est conseillée lorsque Durogesic est administré en même temps que des médicaments qui influencent les systèmes neurotransmetteurs sérotoninergiques.
Il peut se développer un syndrome sérotoninergique potentiellement mortel lors de l'utilisation concomitante avec des médicaments sérotoninergiques comme des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) et avec des médicaments qui empêchent la dégradation de la sérotonine (dont les inhibiteurs de la monoamine-oxydase [inhibiteurs de la MAO]). Ceci peut apparaître au sein de la posologie recommandée.
Un syndrome sérotoninergique peut comprendre : modification de l'état psychique (p. ex. agitation, hallucinations, coma), instabilité autonome (p. ex. tachycardie, tension artérielle labile, hyperthermie), anomalies neuromusculaires (p. ex. hyperréflexie, mauvaise coordination, rigidité) et/ou symptômes gastro-intestinaux (p. ex. nausée, vomissements, diarrhée).
En cas de suspicion d'un syndrome sérotoninergique, le traitement par Durogesic doit être arrêté.

Interactions avec d'autres médicaments
Interactions avec des inhibiteurs CYP3A4 :
L'utilisation concomitante de Durogesic avec des inhibiteurs du cytochrome P450-3A4 (CYP3A4) peut induire une augmentation des concentrations plasmatiques du fentanyl, ce qui peut intensifier ou prolonger tant l'effet thérapeutique que les événements indésirables et provoquer éventuellement une dépression respiratoire grave. Les patients qui utilisent Durogesic en même temps que des inhibiteurs

du CYP3A4 doivent être suivis afin de pouvoir détecter tout signe éventuel de dépression respiratoire et la dose doit être adaptée si nécessaire (voir rubrique 4.5).

Exposition accidentelle par transfert d'un dispositif
Un transfert accidentel d'un dispositif de fentanyl sur la peau d'une personne qui ne porte pas de dispositif (particulièrement un enfant) p.ex. lors du partage d'un même lit ou à l'occasion d'un contact physique étroit avec une personne qui porte un dispositif, peut entraîner un surdosage en opioïde chez la personne qui ne porte pas de dispositif. Les patients doivent être informés qu'en cas de transfert accidentel de dispositif, celui-ci doit être retiré immédiatement de la peau de la personne qui ne porte pas de dispositif (voir rubrique 4.9).

Utilisation chez les personnes âgées
Les personnes âgées peuvent être plus sensibles au fentanyl que les patients plus jeunes. Si Durogesic est utilisé chez des patients âgés, ces derniers doivent être étroitement suivis pour pouvoir détecter tout signe éventuel de toxicité du fentanyl et la dose doit être diminuée si nécessaire (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Tractus gastro-intestinal
Les opioïdes augmentent le tonus et diminuent les contractions propulsives du muscle lisse du tractus gastro-intestinal. L'allongement du temps de transit gastro-intestinal qui en résulte peut être responsable de l'effet de constipation du fentanyl. Il doit être conseillé aux patients de prendre des mesures pour prévenir la constipation et une utilisation prophylactique des laxatifs peut être envisagée dans certaines situations. Il faut faire preuve de davantage de prudence chez les patients souffrant de constipation chronique. En cas de présence ou de suspicion d'un iléus paralytique, le traitement par Durogesic doit être arrêté.

Population pédiatrique
Durogesic ne doit pas être utilisé chez des enfants de moins de 16 ans qui n'ont pas encore été exposés aux opioïdes (voir rubrique 4.3). Le risque d'hypoventilation grave ou potentiellement mortelle est présent indépendamment de la dose administrée de Durogesic.
Durogesic n'a pas été étudié chez les enfants de moins de 2 ans. Durogesic ne peut être administré qu'à des enfants à partir de 2 ans qui utilisent déjà des analgésiques opioïdes (voir rubrique 4.2). Durogesic ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 2 ans.
Afin de prévenir une ingestion accidentelle par l'enfant, le site d'application de Durogesic doit être choisi avec prudence (voir rubriques 4.2 et 6.6) et la bonne adhésion du dispositif doit être vérifiée régulièrement.

Patients souffrant de myasthénie grave
Des réactions (myo)cloniques non épileptiques peuvent apparaître. La prudence est de mise lors du traitement des patients souffrant de myasthénie grave.

Passage entre dispositifs différents de fentanyl
Il n'est pas possible de garantir la transition correcte entre des dispositifs transdermiques différents de fentanyl chez un patient individuel. C'est pourquoi il faut souligner que cette transition ne doit se faire qu'après avis spécifique du médecin (comme c'est le cas pour commencer le traitement). Ceci est conseillé pour assurer un soulagement adéquat de la douleur chez chaque patient.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

L'utilisation concomitante d'autres dépresseurs du système nerveux central comme les analgésiques opioïdes, les sédatifs, les hypnotiques, les anesthésiques généraux, les phénothiazines, les tranquillisants, les myorelaxants, les antihistaminiques sédatifs et les boissons alcoolisées, peut augmenter l'effet dépresseur ; une hypoventilation, une hypotension et une sédation prononcée, un coma ou décès peuvent se manifester. Par conséquent, l'administration concomitante de Durogesic avec une de ces substances requiert une surveillance et un accompagnement particuliers du patient.

Inhibiteurs du CYP3A4

Le fentanyl a une clairance élevée et est rapidement et fortement métabolisé, principalement par le CYP3A4.

L'administration simultanée de fentanyl transdermique et d'inhibiteurs du cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) comme le ritonavir, kétoconazole, itraconazole, fluconazole, voriconazole, troléandomycine, clarithromycine, nelfinavir, néfazodone, vérapamil, diltiazem et amiodarone peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de fentanyl, ce qui peut intensifier ou prolonger tant l'effet thérapeutique que les événements indésirables et éventuellement induire une grave dépression respiratoire. Dans ce cas, une surveillance et un accompagnement étroits du patient sont exigés. C'est pourquoi l'utilisation concomitante de fentanyl administré par voie transdermique et des inhibiteurs CYP3A4 est déconseillée, à moins que le patient ne soit suivi de près (voir aussi rubrique 4.4).

Inducteurs du CYP3A4
L'utilisation concomitante d'inducteurs du CYP3A4 (p. ex. rifampicine, carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne) peut entraîner une baisse des concentrations plasmatiques du fentanyl et une diminution de l'effet thérapeutique. C'est pourquoi une adaptation de la dose du fentanyl transdermique peut être requise. Après l'arrêt du traitement par l'inducteur CYP3A4, les effets de ce dernier diminuent progressivement, ce qui peut résulter en une élévation des concentrations plasmatiques du fentanyl et donc en une augmentation de l'intensité ou de la durée des effets thérapeutiques et des effets indésirables ce qui, à son tour, peut provoquer une dépression respiratoire grave. Dans cette situation, si nécessaire, un contrôle étroit et une adaptation de la dose sont requis.

Inhibiteurs de la monoamine-oxydase
L'utilisation de Durogesic est déconseillée chez des patients recevant un traitement concomitant par des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO). Des interactions sévères et imprévisibles avec des inhibiteurs de la MAO ont été signalées, entre autres, un renforcement des effets opioïdes ou des effets sérotoninergiques. C'est pourquoi Durogesic ne doit pas être utilisé dans les 14 jours suivant l'arrêt du traitement par des inhibiteurs de la MAO.

Médicaments sérotoninergiques
L'administration concomitante du fentanyl avec un médicament sérotoninergique comme un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) ou avec un inhibiteur de la monoamine-oxydase (inhibiteur de la MAO) peut augmenter le risque de syndrome sérotoninergique, un état potentiellement mortel.

Utilisation concomitante d'agonistes/antagonistes mixtes
L'utilisation concomitante de buprénorphine, nalbuphine ou pentazocine n'est pas recommandée. Ces substances ont une forte affinité pour les récepteurs aux opioïdes avec une activité intrinsèque relativement faible et de ce fait, elles antagonisent partiellement l'effet analgésique du fentanyl et peuvent induire des symptômes de sevrage chez des patients présentant une dépendance aux opioïdes (voir aussi rubrique 4.4).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse:
Il n'existe pas de données suffisantes sur l'utilisation de Durogesic chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une certaine toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel pour l'être humain n'est pas connu, mais on a cependant constaté que le fentanyl en tant qu'anesthésique I.V. traverse le placenta à un stade précoce de la grossesse chez la femme. Un syndrome de sevrage médicamenteux néonatal a été rapporté chez des nouveau-nés lors d'une utilisation chronique de Durogesic par la mère pendant la grossesse.
Durogesic ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins qu'il ne soit absolument indispensable et le cas échéant, il doit alors être administré le moins longtemps possible.

L'utilisation de Durogesic au cours de l'accouchement est déconseillée car ce médicament ne doit pas être utilisé pour le traitement de la douleur aiguë ou postopératoire (voir rubrique 4.3). Etant donné

que le fentanyl traverse de surcroît le placenta, l'utilisation de Durogesic pendant l'accouchement peut donner lieu à une dépression respiratoire chez le nouveau-né.

Allaitement:
Le fentanyl est excrété dans le lait maternel et peut provoquer une sédation/ dépression respiratoire/accoutumance chez le nourrisson. L'allaitement doit donc être interrompu au cours du traitement par Durogesic et ce, jusqu'à 72 heures au moins après le retrait du dispositif.

Fertilité:
Il n'existe pas de données cliniques sur les effets du fentanyl sur la fertilité chez les hommes ou chez les femmes. Dans les études chez l'animal, certains tests chez le rat ont indiqué une baisse de la fertilité chez les animaux femelles à des doses toxiques pour la mère (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Durogesic peut diminuer la vigilance mentale et/ou physique qui est exigée pour des activités potentiellement dangereuses comme conduire un véhicule ou utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Tableau des effets indésirables par système/classe d'organes (MedDRA)
La sécurité de Durogesic a été évaluée chez 1854 patients adultes et pédiatriques qui ont participé à 11 études cliniques (Durogesic en double aveugle [placebo ou référence active] et/ou Durogesic en ouvert [pas de placebo ni de référence active]), au cours desquelles Durogesic a été utilisé pour le traitement de la douleur chronique d'origine maligne ou non maligne. Ces patients ont utilisé au moins 1 dose de Durogesic et ont livré des données de sécurité. Sur la base des données de sécurité compilées à partir de ces études cliniques, les effets indésirables rapportés le plus fréquemment (c'est-à-dire avec une incidence de ≥ 10%) ont été les suivants : nausées (35,7%), vomissements (23,2%), constipation (23,1%), somnolence (15,0%), étourdissements (13,1%) et céphalée (11,8%).

Le tableau A mentionne les effets indésirables qui ont été rapportés lors de l'utilisation de Durogesic pendant la recherche clinique ou après sa mise sur le marché, y compris les effets indésirables susmentionnés.

Lors de l'attribution des catégories de fréquences, la convention suivante a été utilisée : très fréquent (≥1/10); fréquent (≥1/100 à <1/10); peu fréquent (≥1/1000 à <1/100); rare (≥1/10.000 à <1/1000); très rare (<1/10.000) et indéterminé (ne peut être déterminé sur la base des données disponibles)

Tableau A: Effets indésirables chez les patients adultes et pédiatriques					
Système/ classe d'organes	**Effets indésirables**				
	Catégorie de fréquence				
	Très fréquent (≥ 1/10)	**Fréquent** (≥ 1/100 à < 1/10)	**Peu fréquent** (≥ 1/1000 à < 1/100)	**Rare** (≥ 1/10.000 à < 1/1000)	**Indéterminé**
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité			Choc anaphylactique, réaction anaphylactique, réaction anaphylactoïde
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Anorexie			
Affections psychiatriques		Insomnie, dépression, anxiété, confusion, hallucination	Agitation, désorientation, humeur euphorique		
Affections du système nerveux	Somnolence, sensation vertigineuse, céphalée	Tremblement, paresthésie	Hypo-esthésie, convulsions (y compris convulsions cloniques et convulsions tonico-cloniques), amnésie, diminution du niveau de conscience, perte de conscience		
Affections oculaires			Vision trouble	Myosis	
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Vertige			
Affections cardiaques		Palpitations, tachycardie	Bradycardie, cyanose		
Affections vasculaires		Hypertension	Hypotension		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Dyspnée	Dépression respiratoire, détresse respiratoire	Apnée, hypoventilation	Bradypnée

Tableau A: Effets indésirables chez les patients adultes et pédiatriques					
Système/ classe d’organes	**Effets indésirables**				
	Catégorie de fréquence				
	Très fréquent (≥ 1/10)	**Fréquent** (≥ 1/100 à < 1/10)	**Peu fréquent** (≥ 1/1000 à < 1/100)	**Rare** (≥ 1/10.000 à < 1/1000)	**Indéterminé**
Affections gastro-intestinales	Nausées, vomissements, constipation	Diarrhée, bouche sèche, douleur abdominale, douleur abdominale haute, dyspepsie	Iléus	Subiléus	
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés		Hyperhidrose, prurit, rash, érythème	Eczéma, dermatite allergique, trouble de la peau, dermatite, dermatite de contact		
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif		Spasmes musculaires	Contractions fasciculaires		
Affections du rein et des voies urinaires		Rétention urinaire			
Affections des organes de reproduction et du sein			Dysérection, dysfonction sexuelle		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Fatigue, œdème périphérique, asthénie, malaise, sensation de froid	Réaction au site d'application, maladie ressemblant à la grippe, sensation de modification de la température corporelle, hypersensibilité au site d’application, syndrome de sevrage médicamenteux, fièvre	Dermatite au site d’application, eczéma au site d’application	

Comme avec d'autres analgésiques opioïdes, une accoutumance ainsi qu'une dépendance physique et une dépendance psychologique peuvent se développer en cas d'utilisation répétée de Durogesic (voir rubrique 4.4).

Des symptômes de sevrage aux opioïdes (comme nausée, vomissements, diarrhée, anxiété et tremblements) peuvent apparaître chez certains patients après le passage de leur traitement précédent par un analgésique opioïde à Durogesic ou après un arrêt abrupt de leur traitement (voir la rubrique 4.2). Très rarement, des cas de syndrome de sevrage néonatals ont été rapportés chez des nouveau-nés lors de l'utilisation chronique de Durogesic par la mère pendant la grossesse (voir rubrique 4.6).

Patients pédiatriques

Le profil des événements indésirables chez les enfants et les adolescents traités par Durogesic était comparable à celui chez les adultes. Dans la population pédiatrique, aucun autre risque que ceux auxquels on peut s'attendre lors de l'utilisation d'opioïdes pour soulager la douleur dans le cas d'une maladie grave n'a été constaté. De même, il ne semble pas y avoir de risque pédiatrique spécifique associé à l'utilisation de Durogesic chez les enfants de 2 ans lorsque le dispositif est utilisé conformément à la prescription. Les événements indésirables mentionnés très fréquemment pendant la recherche clinique chez les patients pédiatriques étaient : fièvre, vomissements et nausée.

La sécurité de Durogesic a été évaluée chez 289 patients pédiatriques (< 18 ans) qui ont participé à 3 études cliniques portant sur le traitement de la douleur chronique ou continue d'origine maligne ou non maligne. Ces patients ont utilisé au moins 1 dose de Durogesic et ont livré des données de sécurité. Bien que, d'après les critères d'inclusion pour les études pédiatriques, seuls les patients de 2 ans au moins pouvaient participer, 2 patients ont reçu dans ces études leur première dose de Durogesic à un âge de 23 mois.
Sur la base des données de sécurité compilées provenant de ces 3 études cliniques chez des patients pédiatriques, il s'avère que les effets indésirables rapportés le plus fréquemment (c'est-à-dire avec une incidence de ≥ 10%) ont été les suivants : vomissements (33,9%), nausée (23,5%), céphalée (16,3%), constipation (13,5%), diarrhée (12,8%) et prurit (12,8%). Le tableau B mentionne tous les effets indésirables rapportés chez les patients pédiatriques qui ont été traités par Durogesic dans les études cliniques précitées.
Les catégories de fréquence pour les effets indésirables des patients pédiatriques présentés dans le Tableau B ont été attribuées en se basant sur la même convention que celle utilisée pour le Tableau A.

Tableau B: Effets indésirables chez les patients pédiatriques			
Système/ classe d'organes	**Effets indésirables**		
	Catégorie de fréquence		
	Très fréquent (≥ 1/10)	**Fréquent** (≥ 1/100 à < 1/10)	**Peu fréquent** (≥ 1/1000 à < 1/100)
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité	
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Anorexie	
Affections psychiatriques		Insomnie, anxiété, dépression, hallucination	Confusion
Affections du système nerveux	Céphalée	Somnolence, sensation vertigineuse, tremblement, hypo-esthésie	Paresthésie
Affections oculaires			Myosis
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Vertige
Affections cardiaques			Cyanose
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Dépression respiratoire	
Affections gastro-intestinales	Vomissements, nausées, constipation, diarrhée	Douleur abdominale, douleur abdominale haute, bouche sèche	
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés	Prurit	Rash, hyperhidrose, érythème	Dermatite de contact,trouble de la peau, dermatite allergique, éczéma
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif		Spasmes musculaires	
Affections du rein et des voies urinaires		Rétention urinaire	

Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Œdème périphérique, fatigue, réaction au site d’application, asthénie	Syndrome de sevrage médicamenteux, maladie ressemblant à la grippe

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via:
Belgique
l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé (www.afmps.be)
Luxembourg
Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments
Villa Louvigny – Allée Marconi
L-2120 Luxembourg
Site internet: http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html

4.9 Surdosage

Symptômes
Les symptômes qui se manifestent lors d'un surdosage du fentanyl découlent de l'activité pharmacologique de ce médicament. L'effet le plus grave est la dépression respiratoire.

Traitement
Les contre-mesures directes pour le traitement de la dépression respiratoire sont le retrait du dispositif de Durogesic et la stimulation physique et verbale du patient. Ces mesures peuvent être suivies par l'administration d'un antagoniste spécifique des opioïdes comme la naloxone (naloxone à 0,4 mg toutes les 2 à 3 minutes chez les adultes, si nécessaire). La durée de la dépression respiratoire consécutive à un surdosage peut dépasser la durée d'action de l'antagoniste des opioïdes. L'intervalle entre les doses de l'antagoniste administré en I.V. doit être soigneusement déterminé en raison de la possibilité de renarcotisation après que le dispositif a été retiré. L'administration répétée ou une perfusion continue de naloxone peut s'avérer nécessaire. L'inversion de l'effet narcotique peut provoquer des poussées aiguës de douleur et la libération de catécholamines.

Si la situation clinique s'aggrave, les voies aériennes doivent être libérées et maintenues ouvertes éventuellement avec une canule buccopharyngée ou une sonde endotrachéale. Si nécessaire, de l'oxygène sera administré et la respiration assistée ou surveillée. La température corporelle et la prise de liquides doivent être maintenues.

Si une hypotension grave ou persistante se manifeste, il faut tenir compte d'une hypovolémie. Cet état sera traité par l'administration appropriée de liquide parentéral.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Catégorie pharmacothérapeutique: analgésiques opioïdes, dérivés de phénylpipéridine
Code ATC : N02AB03

Le fentanyl est un opioïde ou analgésique central qui fait partie des 4-anilinopipéridines. L'action analgésique très puissante (en administration parentérale, 1 mg de morphine correspond à 0,008 mg de fentanyl) repose principalement sur une interaction avec les récepteurs µ aux opiacés.
Les concentrations sériques analgésiques minimales efficaces de fentanyl chez des patients exposés pour la première fois à des opioïdes se situent entre 0,3 à 1,5 nanogramme (ng)/ml. La fréquence des effets indésirables augmente lorsque les taux sériques dépassent 2 ng/ml. La concentration plasmatique à laquelle se produisent les effets indésirables liés à l'analgésique opioïde augmente au fur et à mesure de l'exposition au médicament. Cette accoutumance varie d'un individu à l'autre.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption
Durogesic délivre de manière continue du fentanyl durant 72 heures dans la circulation systémique. Le fentanyl est libéré à une vitesse relativement constante. La libération du médicament résulte du gradient de concentration entre le dispositif et la concentration plus faible dans la peau. Après la première application de Durogesic, les concentrations sériques du fentanyl augmentent progressivement pour se stabiliser après 12 à 24 heures environ et se maintenir relativement constantes le reste de l'administration de 72 heures.
Les concentrations sériques du fentanyl obtenues sont proportionnelles à la dimension du dispositif transdermique Durogesic.
A la fin de la 2ième application de 72 heures, une concentration sérique de "steady state" est atteinte et elle se maintient tout au long des administrations successives de dispositifs transdermiques de mêmes taille et dose.
Un modèle pharmacocinétique indique que les concentrations sériques du fentanyl peuvent être plus élevées de 14% (intervalle : 0-26%) lorsqu'un nouveau dispositif est appliqué au bout de 24 heures au lieu des 72 heures recommandées.

Distribution
La liaison aux protéines plasmatiques du fentanyl se monte à environ 84%.

Biotransformation
Le fentanyl est métabolisé rapidement et extensivement au niveau du foie principalement par les enzymes CYP3A4. Le principal métabolite, le norfentanyl, est inactif. La peau ne semble pas métaboliser le fentanyl libéré par voie transdermique. Ceci a été constaté lors d'une étude avec des kératinocytes humains et dans des études cliniques où 92% de la dose libérée par le dispositif a été retrouvée sous forme de fentanyl inchangé qui est apparu dans la circulation systémique.

Elimination
Lorsque Durogesic est retiré après une application de 24 heures, les concentrations de fentanyl diminuent graduellement pour retomber à plus ou moins 50% en 17 heures environ (intervalle de 13 à 22 heures). Après une application de 72 heures, la demi-vie moyenne varie de 20-27 heures. Comme la résorption du fentanyl se poursuit à partir des tissus cutanés, le médicament disparaît plus lentement du sérum qu'après une perfusion I.V. où la demi-vie apparente est de 7 heures environ (intervalle : 3-12 heures).

Dans les 72 heures suivant l'administration I.V. du fentanyl, environ 75% de la dose de fentanyl administrée est excrétée dans l'urine, principalement sous forme de métabolites. Moins de 10% de la dose est retrouvée sous forme de fentanyl inchangé. On retrouve environ 9% de la dose dans les fèces, principalement sous forme de metabolites.

Populations particulières:
Patients pédiatriques
L'utilisation de Durogesic n'a pas été étudiée chez les enfants de moins de 2 ans. La recherche chez des enfants plus âgés indique qu'en cas d'ajustement en fonction du poids corporel chez les patients pédiatriques, la clairance est environ 20% plus élevée que celle chez les adultes. Ces données ont été prises en compte lors de la formulation des recommandations posologiques pour les patients pédiatriques. Durogesic ne doit être administré qu'à des enfants de 2 ans ou plus qui utilisent déjà des opioïdes (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Patients agés
Les études avec une administration intraveineuse de fentanyl indiquent que chez les patients âgés, la clairance peut diminuer, la demi-vie peut être allongée et que ces patients peuvent être plus sensibles au médicament que les patients plus jeunes. Dans une étude avec Durogesic, des sujets sains âgés ont montré une pharmacocinétique du fentanyl qui n'a pas différé de manière significative de celle observée chez des sujets sains jeunes, bien qu'une tendance vers des concentrations sériques maximales plus faibles et des demi-vies moyennes plus longues allant jusqu'à 34 heures environ, ait été observée. Les

patients âgés doivent être étroitement suivis afin de pouvoir détecter tout signe éventuel de toxicité du fentanyl et la dose doit être diminuée si nécessaire (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Insuffisance hépatique
Dans une étude avec des patients cirrhotiques, la pharmacocinétique d'une administration unique de Durogesic à 50 µg/heure a été évaluée. Bien que le t_{max} et le $t_{1/2}$ soient restés inchangés, la C_{max} moyenne et l'ASC dans le plasma ont augmenté respectivement de 35% et 73% environ chez ces patients. Les patients souffrant d'insuffisance hépatique doivent être étroitement suivis afin de pouvoir détecter tout signe éventuel de toxicité du fentanyl et la dose de Durogesic doit être diminuée si nécessaire (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Insuffisance rénale
Des données provenant d'une étude sur l'administration I.V. du fentanyl chez des patients ayant subi une greffe rénale indiquent que la clairance du fentanyl dans cette population de patients peut être réduite. Les patients souffrant d'insuffisance rénale qui utilisent Durogesic doivent être étroitement suivis pour détecter tout signe éventuel de toxicité du fentanyl et la dose doit être diminuée si nécessaire (voir rubriques 4.2 et 4.4).

5.3 Données de sécurité préclinique

Comme c’est le cas pour d’autres analgésiques opioïdes, des études *in vitro* avec le fentanyl ont montré des effets mutagènes dans des cellules de mammifères, mais seulement à des concentrations cytotoxiques et dans le cas d’une activation métabolique. Le fentanyl n’a pas montré de signes de mutagénicité lors de tests *in vivo* chez des rongeurs et lors de tests bactériens. Dans une étude de carcinogénicité d'une durée de 2 ans chez le rat, le fentanyl n'a pas été associé à une incidence plus élevée de tumeurs à des doses sous-cutanées allant jusqu'à 33 µg/kg/jour chez les rats mâles ou de 100 µg/kg/jours chez les rates (0,16 et 0,39 fois l'exposition quotidienne pour l'être humain obtenue avec le dispositif de 100 µg/h sur la base de la comparaison de l'$ASC_{0\text{-}24heures}$).
Certains tests effectués chez le rat ont montré une fertilité réduite chez les animaux femelles ainsi qu’une mortalité chez l’embryon. Ces observations ont été mises en relation avec la toxicité maternelle et n’étaient pas un effet direct du médicament sur l’embryon en développement. Il n’y a pas eu de preuve d’effets tératogènes.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Durogesic 12 microgrammes/heure (µg/h):

couche de support: polyéthylène téréphtalate (PET) / copolymère d’éthylène-acétate de vinyle (EVA)
couche avec le médicament: polyacrylate Duro-Tak 87-4287
couche de protection: polyéthylène téréphtalate (PET) siliconé
encre orange

Durogesic 25 microgrammes/heure (µg/h):

couche de support: polyéthylène téréphtalate (PET) / copolymère d’éthylène-acétate de vinyle (EVA)
couche avec le médicament: polyacrylate Duro-Tak 87-4287
couche de protection: polyéthylène téréphtalate (PET) siliconé
encre rouge

Durogesic 50 microgrammes/heure (µg/h):

couche de support: polyéthylène téréphtalate (PET) / copolymère d’éthylène-acétate de vinyle (EVA)
couche avec le médicament: polyacrylate Duro-Tak 87-4287
couche de protection: polyéthylène téréphtalate (PET) siliconé
encre verte

Durogesic 75 microgrammes/heure (µg/h):

couche de support: polyéthylène téréphtalate (PET) / copolymère d'éthylène-acétate de vinyle (EVA)
couche avec le médicament: polyacrylate Duro-Tak 87-4287
couche de protection: polyéthylène téréphtalate (PET) siliconé
encre bleue

Durogesic 100 microgrammes/heure (µg/h):

couche de support: polyéthylène téréphtalate (PET) / copolymère d'éthylène-acétate de vinyle (EVA)
couche avec le médicament: polyacrylate Duro-Tak 87-4287
couche de protection: polyéthylène téréphtalate (PET) siliconé
encre grise

6.2 Incompatibilités

Pour éviter l'interférence avec les propriétés adhésives de Durogesic, il ne faut pas utiliser de crème, d'huile, de lotion ou de poudre sur la zone de peau où le dispositif transdermique Durogesic est appliqué.

6.3 Durée de conservation

2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver dans des sachets fermés dans l'emballage d'origine.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Durogesic est disponible en cinq dosages différents:

Durogesic 12 microgrammes/heure (µg/h):
Emballage contenant 5, 10 ou 20 (emballage clinique) dispositifs transdermiques imprimés en encre orange.

Durogesic 25 microgrammes/heure (µg/h):
Emballage contenant 5, 10 ou 20 (emballage clinique) dispositifs transdermiques imprimés en encre rouge.

Durogesic 50 microgrammes/heure (µg/h):
Emballage contenant 5, 10 ou 20 (emballage clinique) dispositifs transdermiques imprimés en encre verte.

Durogesic 75 microgrammes/heure (µg/h):
Emballage contenant 5, 10 ou 20 (emballage clinique) dispositifs transdermiques imprimés en encre bleue.

Durogesic 100 microgrammes/heure (µg/h):
Emballage contenant 5, 10 ou 20 (emballage clinique) dispositifs transdermiques imprimés en encre grise.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Chaque dispositif est emballé individuellement dans un sachet consistant en : film d'acrylonitrate, polyéthylène téréphtalate (PET), film de polyéthylène basse densité/ aluminium et adhésif ('child-résistant pouch PET/LDPE/Alu/Adhesive/Barex heat seal layer').

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Utilisation : voir rubrique 4.2

Manipulation et élimination: Les dispositifs usagés doivent être pliés en deux, la face adhésive vers l'intérieur. Ils doivent ensuite être éliminés de façon sécurisée.
Les dispositifs non utilisés doivent être rapportés à la pharmacie (de l'hôpital).

Se laver les mains à l'eau après l'application ou le retrait du dispositif.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Janssen-Cilag NV
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Durogesic 12 µg/h dispositifs transdermiques : BE 274181
Durogesic 25 µg/h dispositifs transdermiques : BE 177904
Durogesic 50 µg/h dispositifs transdermiques : BE 177886
Durogesic 75 µg/h dispositifs transdermiques : BE 177895
Durogesic 100 µg/h dispositifs transdermiques : BE 177834

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 10/09/1996 (25 µg/h, 50 µg/h, 75 µg/h, 100 µg/h) ; 27/06/2005 (12 µg/h)
Date de dernier renouvellement : 22/02/2008

10. DATE DE MISE À JOUR/DE L'APPROBATION DU TEXTE

Date de mise à jour du texte : 01/09/2015
Date de l'approbation du texte : 29/09/2015